



Peptider som vaccine mod sclerose

Dam-Tuxen, Rebekka; Riise, Erik Skjold

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2009

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Dam-Tuxen, R., & Riise, E. S. (2009). Peptider som vaccine mod sclerose. *Lægemiddelforskning*, 37-39.



Peptider

som vaccine mod sclerose

Multipel sklerose er en kronisk sygdom, hvor nervecellerne gradvist ødelægges. Immunisering af mus med små peptider, kan få musen til at danne antistoffer, som kan blokere for immunforsvarets aggressive T-celler. På sigt er der håb om, at en sådan vaccinstrategi vil kunne være med til at standse sygdommen i mennesker.

Af Rebekka Dam-Tuxen og Erik Riise

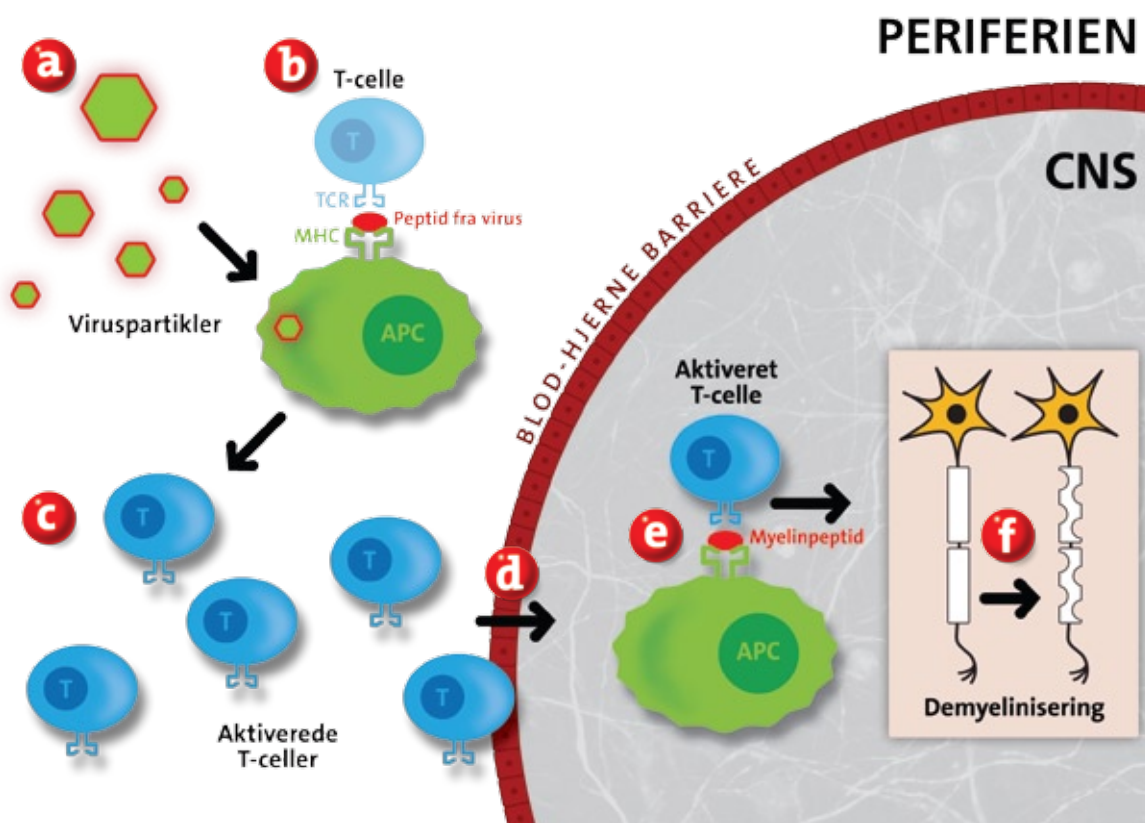
Multipel sklerose (MS) er en kronisk sygdom, hvor nervecellerne i centralnervesystemet gradvist ødelægges. Den rammer hyppigst unge mennesker i alderen 20-40 år og rammer dobbelt så mange kvinder som mænd. I Danmark er der ca. 7000 MS-patienter og hvert år kommer ca. 300 nye til. Sygdommen menes at være autoimmun – dvs. at det er kroppens eget immunforsvar, der angriber nervecellerne og beskadiger dem. Det giver anledning til symptomer så som træthed, svækkelse af muskler, lammelser, vandladningsbesvær, talebesvær, problemer med synet og balanceevnen. Sygdommen udvikler sig meget forskelligt fra person til person, og symptomerne varierer alt efter hvilke nerver, der beskadiges. Som oftest udvikler sygdommen sig gennem serier af anfald, hvor patientens tilstand forværrer, og symptomerne øges. Mellem anfald kan der være perioder,

hvor patienten er i bedring, indtil næste anfald kommer med værre symptomer end ved det foregående tilfælde. Der stilles heldigvis til stadighed bedre behandlingsmuligheder til rådighed, men det er endnu ikke muligt at kurere sygdommen – kun at mindske forværringen og behandle de symptomer, der opstår.

Immunforsvaret angriber nerverne

Den præcise årsag til, at nogle mennesker udvikler sklerose, kendes endnu ikke, men man mener, at det både skyldes genetiske og miljømæssige faktorer. De genetiske faktorer, hvor man indtil videre har fundet den største tilknytning til MS, er vævstypemolekyler kaldet MHC II-komplekser. De sidder på overfladen af nogle af immunforsvarets celler og hjælper til med at fortælle kroppen, om den har en infektion eller ej. Det gør de ved at fremvise stumper af proteiner, kaldet peptider, fra os selv eller fra fremmede organismer så som bakterier og vira. Disse peptider sidder i MHC II-komplekset og genkendes af en anden gruppe af immunforsvarets celler, der kaldes T-celler.

T-cellernes opgave er at fortælle resten af immunforsvaret, hvorvidt peptiderne stammer fra os selv eller fra en fremmed organisme, der har inficeret os. Hvis T-cellerne genkender peptidet som værende fremmed, sætter de immunforsva-



Mulig mekanisme for udviklingen af multipel sklerose:

a Et virus bliver under en virusinfektion optaget af immunforsvarets antigenpræsenterende celler (APC) og peptidstykker fra virusproteiner bliver præsenteret sammen med MHC II-komplekser. **b** En T-celle genkender viruspeptiderne i MHC-komplekserne som fremmede, den bliver aktiveret og sætter et immunrespons imod virus i gang. **c** Den aktiverede T-celle deler sig og **d** de aktiverede T-celler kan krydse

blod-hjerne-barrieren og komme ind i centralnervesystemet.

e Inde i centralnervesystemet møder den aktiverede T-celle en anden antigenpræsenterende celle, der viser peptider fra myelin omkring nervecellerne frem i sine MHC-komplekser. Disse peptider ligner viruspeptiderne, og de aktiverede T-celler genkender dem derfor som "fremmede" og **f** sætter et immunrespons i gang mod myelin, hvilket fører til skader på nervecellerne.



Strategi bag vores immuniseringsforsøg: **a** Vi har udviklet et antistof (MK16), der genkender myelinpeptidkomplekset med et peptid fra myelin og blokerer for T-cells genkendelse af samme kompleks. **b** Vi har isoleret 3 peptider, der genkender dette antistof, og brugt dem til at immunisere mus.

c Vi formoder, at musen vil danne antistoffer mod peptiderne, og **d** at disse antistoffer vil binde samme sted på MHC-peptidkomplekset som både MK16 og T-cellerne og derfor også blokere for de aktiverede T-celler.

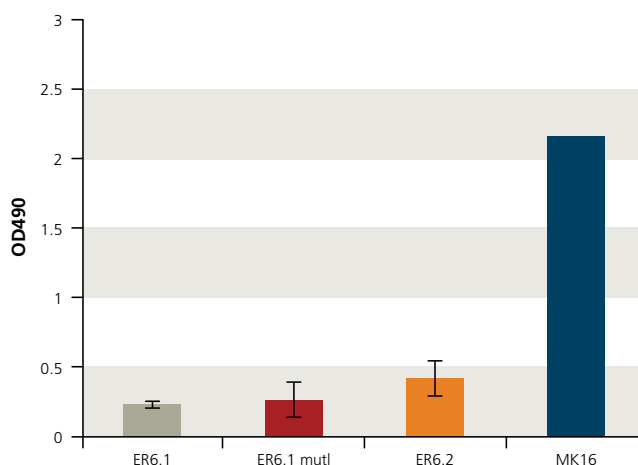
ret i gang med at bekæmpe den invaderende bakterie eller virus. Imidlertid hænder det, at T-cellerne ser et peptid fra egen organisme og fejlagtigt tror, at der er tale om fremmed indtrængen. Sker det, vil T-cellen forsøge at fjerne denne "fremmede" organisme og derved starte et angreb på egne rækker. I MS går cellerne til angreb på det myelin, der ligger beskyttende rundt om nervecellerne og hjælper dem med at sende impulser over lange afstande.

Man har hos sklerosepatienter fundet sådanne peptider fra myelinet omkring nervecellerne præsenteret i et MHC II-kompleks – kaldet DR2-komplekset. Derudover har man også fundet T-celler, der reagerer på DR2-komplekset med peptider fra myelin. Disse T-celler kan også findes i blodet hos raske mennesker, men da er de ikke aktiverede og giver derfor ikke anledning til sklerose. Hos sklerosepatienterne er de aktiverede, og kan derfor give anledning til at, immunforsvaret forsøger at nedbryde myelinet rundt om nervecellerne. Vi ved ikke med sikkerhed, hvorfor T-cellerne hos sklerosepatienterne er aktiverede, men det er muligt, at det skyldes en tidligere infektion. Nogle af disse T-celler kan nemlig også genkende MHC-komplekser med et peptid fra virus. Man kan tænke sig, at patienten som udgangspunkt har haft en ganske normal virusinfektion. Peptider fra viruspartiklen er blevet præsenteret i MHC II-komplekser, og T-cellerne har genkendt dem som værende fremmede. Derfor er immunforsvaret blevet sat i gang med at ødelægge viruspartiklerne, og infektionen er blevet nedkæmpet. Disse aktiverede T-celler genkender nu MHC-komplekset med peptider fra myelin i og tror, at der også her er tale om virusinficerede celler. Derfor sætter de et angreb i gang mod kroppens eget myelin i den tro, at det er en virusinfektion.

Udvikling af en immuniseringsstrategi

I vores laboratorium har vi forsøgt at udvikle en immuniseringsstrategi mod sklerose. Vi har tidligere isoleret et antistof kaldet MK16, der genkender og binder til MHC med et peptid fra myelin, og som blokerer for binding af den aktiverede T-celle. Vi har identificeret små peptidstykker, der præsenteres på overfladen af bakterievirus, og som ikke har noget at gøre med MS, men som genkender antistoffet MK16, og som derfor formodes at ligne det MHC-peptidkompleks, som de aktiverede T-celler binder til. Vi har immuniseret mus med disse peptidbærende bakterievirus, og håbet var, at de ville ligne overfladen af MHC-komplekset med myelinpeptidet tilstrækkeligt til at få musen til at danne antistoffer mod dette kompleks. Formålet var at få disse antistoffer til at blokere for T-cellernes genkendelse af MHC-komplekset med myelin og på den måde standse deres angreb på nervecellerne. Forsøgene viste, at musene dannede antistoffer, der bandt MHC-komplekset med myelinpeptidet, men desværre også i nogen grad antistoffer, der genkendte MHC-komplekset alene. Nogle af de dannede antistoffer blokerede for bindingen mellem MK16- og MHC-komplekset med myelinpeptidet. Forhåbentlig vil de derfor også blokere for T-cellen og derved forhindre, at T-cellen kan starte et immunrespons mod myelinet rundt om nervecellerne. For at finde ud af om det er muligt, er det nødvendigt at teste forsøget i forskellige egnede dyremodeller. Der findes en model for sklerose med transgene mus, der har de samme MHC-komplekser og T-celler som sklerosepatienter, og som udvikler en sygdom, der ligner MS. Det vil derfor være oplagt at teste vores peptider i en sådan model for at se, om de dannede antistoffer også blokerer for de aktiverede T-celler. Indtil videre ser resultaterne lovende ud, og vi håber, at de også vil vise sig at virke i en musemodel for MS.

Forsøget viser, at de antistoffer, som musene har dannet, kan fjerne bindingen mellem MK16 og MHC-komplekset med et myelinpeptid. Søjlerne med serum fra mus immuniseret med de tre peptider ER6.1, ER6.1mut1 og ER6.2 er meget lavere en søjlen for MK16 alene. Det betyder, at når der er tilsat serum fra musene til blandingen af MHC-myelinpeptidkomplekset med myelinpeptid og MK16-antistoffet, så forhindrer serum at MK16 kan binde. Dvs. at der i serum fra musene findes antistoffer, der ligner MK16. Forhåbentlig vil de også forhindre T-cellens genkendelse af MHC-komplekset med et myelinpeptid.



Ph.d. Rebekka Dam-Tuxen er postdoc på Institut for Systembiologi, DTU
Ph.d. Erik Riise er lektor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi